AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK E
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann)

EINFLUSS VON ANTIHYPERTENSIVA AUF DEN LIPIDSTOFFWECHSEL

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HANS–PETER MINKE

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0132

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK E
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Zimmermann)

EINFLUSS VON ANTIHYPERTENSIVA AUF DEN LIPIDSTOFFWECHSEL

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

HANS–PETER MINKE

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof.Dr. Berchtold

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Herforth

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG	2
UNTERSUCHUNGSVERLAUF	5-7
1) Methode	
2) Patientenkollektiv	
3) Medikamente	
4) Dosierung	
5) Kontrollparameter	
ERGEBNISSE	8-27
1) Blutdruck	
2) Hämatokrit, Leberwerte, Serumelektrolyte und Harnsäure	
3) Serumlipide	
4) Blutglukose und Insulinsekretion	
DISKUSSION	28-33
ZUSAMMENFASSUNG	34
SCHRIFTTUM	35-40
ANHANG	41-43

EINLEITUNG

Die Behandlung der Hypertonie als "Risikofaktor Nr. 1" für arteriosklerotische Erkrankungen stellt in der westlichen Zivilisation eine der wichtigsten therapeutischen Maßnahmen in der praeventiven Medizin dar. Ca. 15 - 20% aller Erwachsenen leiden an einer arteriellen Hypertonie, die in hohem Maße dazu beiträgt, daß die Herz- und Kreislauferkrankungen an der Spitze der Todesursachen stehen (Staub 1962). Jedoch wissen nur ca. 40% aller Hypertoniker von ihrer Erkrankung und nur etwa 15% werden effektiv behandelt (Werning 1975). In der Mehrzahl der Fälle gibt es noch keine klaren Vorstellungen über die Ursachen des Hochdrucks.

Generell spricht man von einem Hochdruck, wenn unabhängig vom Alter des Patienten Werte von 165/95 mm Hg überschritten werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1
Definition des Hochdrucks (WHO 1959)

Normotoner Bereich	:	bis 140/90 mm Hg
Grenzbereich	:	140/90 - 160/90 mm Hg
Hypertoner Bereich	:	ab 160/90 mm Hg

Die genannten Blutdruckgrenzwerte sind willkürlich gesetzt. Es besteht jedoch Übereinstimmung, daß die Höhe sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks positiv mit dem Auftreten arteriosklerotischer (Intima)-Veränderungen und deren klinischen Folgen gleich korrelieren (Kannel et al. 1961). In Zukunft werden somit noch schwierige Aufgaben zu bewältigen sein, indem weiter nach den Ursachen und der Pathogenese des Hochdrucks geforscht werden muß, indem möglichst alle Patienten schon in den Frühstadien der Erkrankung erfaßt werden müssen und indem durch eine konsequente antihypertensive Behandlung die schwerwiegenden Komplikationen des Hochdrucks verhindert werden.

PROBLEMSTELLUNG

Die Hypertonie ist nur ausnahmsweise einer kausalen Therapie zugänglich, darum stehen allgemeine und medikamentöse Behandlungsmaßnahmen im Vordergrund (Werning und Siegenthaler 1970, Werning 1973). Allein durch günstig abgestimmte Allgemeinmaßnahmen können 20% aller Hypertonien (Sturm 1970) normalisiert werden. Für die medikamentöse Behandlung steht heutzutage ein weites Spektrum von Antihypertensiva zur Verfügung. Diesen Substanzen ist gemeinsam, daß sie an irgendeiner Stelle des sympathischen Nervensystems oder seiner Erfolgsorgane angreifen. Aufgrund eines günstigen Verhältnisses zwischen blutdrucksenkendem Effekt und unerwünschten Nebenwirkungen werden Diuretika seit vielen Jahren als Basis einer antihypertensiven Therapie verwendet (Dustan et al. 1974, Weidmann und Fuss 1977). Mehrfach, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen wird in den letzten Jahren in der Literatur beschrieben, daß bei hypertensiven Patienten unter Behandlung mit verschiedenen Diuretika eine Zunahme der Serumlipide und Serumlipoproteine beobachtet worden ist. Dies ist von Interesse, da epidemiologische Studien auf eine positive Beziehung zwischen erhöhten Serumlipiden und arteriosklerotischen kardiovaskulären Komplikationen hingewiesen haben (Kannel et al. 1971, Carlson und Böttiger 1972).

Erstmals berichten 1964 Schoenfeld und Goldberger von einer Erhöhung des Serumcholesterins um 50 - 60 mg% unter einer Thiazid-Therapie über 8 - 11 Wochen bei 6 Patienten.

10 Jahre später stellen dann Johnson et al. bei 78 mit Hydrochlorothiazid behandelten Hypertonikern signifikant erhöhte Serumtriglyceride fest. Sie liefern jedoch keine näheren Zahlenangaben.

Ames und Hill fanden 1975 bei 39 Patienten unter der Behandlung mit Chlortalidon, Hydrochlorothiazid und Spiro-

nolacton einen signifikanten Anstieg von 142 auf 176 mg/dl bei den Serumtriglyceriden und von 227 auf 238 mg/dl beim Serumcholesterin nach 6 Monaten.

Dagegen ergaben sich nach Untersuchungen von Chrysant et al. 1976 nach 9-monatiger Hydrochlorothiazidgabe keine signifikanten Veränderungen auf die Serumlipide, obwohl das Serumcholesterin (236 auf 266 mg/dl) und die Serumtriglyceride (190 auf 226 mg/dl) angestiegen waren.

Schnaper et al. bestätigen 1977 die Angaben von Ames und Hill (1975) durch ihre Behandlung mit Chlortalidon an einem größeren Patientengut (311) über 1 Jahr. Sie fanden signifikante Steigerungen beim Serumcholesterin um 17,7 mg/dl bzw 13,8 mg/dl bei den Serumtriglyceriden.

Wieder andere Ergebnisse werden 1978 von Helgeland et al. in der Oslo-Studie veröffentlicht. Bei 150 Patienten blieben nach 3-jähriger Behandlung mit Hydrochlorothiazid die Serumcholesterinwerte nahezu gleich; dagegen waren bei den Patienten, deren Blutdruck mit 50 mg Hydrochlorothiazid pro die nicht ausreichend eingestellt werden konnte und die darum zusätzlich α-Methyldopa bekommen hatten, die Serumtriglyceride von 174 auf 201 mg/dl angestiegen.

Neuere Untersuchungen (Glück et al 1979, Glück et al. 1980) jeweils mit Chlortalidon über 6 Wochen bei 23 bzw 37 Patienten mit Hypertonie bringen nur geringe Veränderungen beim Serumcholesterin und den Serumtriglyceriden, jedoch signifikante Anstiege des LDL-Cholesterins von 95 auf 109 mg/dl und einen leichten, aber signifikanten Rückgang des HDL-Cholesterins von 54 auf 51 mg/100 ml.

Goldman et al. veröffentlichen 1980 eine Studie, nach der sich bei 508 Hypertonikern nach 12-monatiger Chlortalidontherapie signifikante Erhöhungen sowohl beim Serumcholesterin und den Serumtriglyceriden als auch

beim LDL-Cholesterin fanden. Das HDL-Cholesterin hatte sich nicht verändert.

Im gleichen Jahr berichten Joos et al. von denselben signifikanten Veränderungen nach 4-monatiger Behandlung mit Chlortalidon, Hydrochlorothiazid und Furosemid bei 12 gesunden Probanden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob neben den beschriebenen Langzeitergebnissen auch bereits eine kurzzeitige antihypertensive Therapie Veränderungen im Serumlipidstoffwechsel bewirkt. Dazu wurden aber nicht nur Diuretika vom Thiazidtyp und Kalium-sparende Diuretika, sondern auch andere Antihypertensiva untersucht, um zu sehen, ob Blutdrucksenkung allein etwas ausmacht oder ob es medikamentenspezifische Veränderungen sind.

UNTERSUCHUNGSVERLAUF

1) Methode

Bei einer Gruppe von weiblichen und männlichen Patienten mittleren Alters mit essentieller Hypertonie bei einem mittleren Blutdruck von 170,8/104,7 mm Hg wurde der Einfluß von Diuretika und anderen Antihypertensiva auf den Lipidstoffwechsel untersucht. Der Blutdruck mußte gesenkt werden (20 mm Hg systolisch). Lipidsenkende Medikamente waren ausgeschlossen. Es wurde Vollkost gegeben, Kalium wurde bei Bedarf substituiert.

2) Patientenkollektiv

In die Untersuchung wurden insgesamt 48 Patienten (16 Frauen und 32 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 48,2 Jahren aus dem ambulanten Patientengut der Medizinischen Klinik und Poliklinik E der Universität Düsseldorf einbezogen. In allen Fällen lautete die Diagnose "essentielle Hypertonie". Diabetiker waren von der Studie ausgeschlossen.

3) Medikamente

Folgende Medikamente kamen zur Anwendung (pro Medikament 6 Patienten):

Therapiegruppe

1.	Hydrochlorothiazid	Esidrix
2.	Chlortalidon	Hygroton
3.	Furosemid	Lasix
4.	Spironolacton	Aldactone
5.	Triamteren	Jatropur

Es handelt sich um Diuretika vom Thiazidtyp (1-3) und um Kalium-sparende Diuretika (4+5).

Therapiegruppe ohne Diuretika

6. Reserpin	Serpasil	
7. Clonidin	Catapresan	
8. α-Methyldopa	Presinol	

Es handelt sich um zentral wirkende Antihypertensiva. Die Patienten waren voll randomisiert den einzelnen Medikamentengruppen zugeteilt.

4) Dosierung

Die Medikamente wurden über 14 Tage in folgender Dosierung gegeben (jeweils Angabe der Tagesdosis):

1. Hydrochlorothiazid	Esidrix	2x1/d	=100 mg
2. Chlortalidon	Hygroton	2x1/d	=100 mg
3. Furosemid	Lasix	2,5x1/d	= 50 mg
4. Spironolacton	Aldactone	2x1/d	=100 mg
5. Triamteren	Jatropur	2x1/d	=100 mg
6. Reserpin	Serpasil	2x1/d	=0,5 mg
7. Clonidin	Catapresan	2x1/d	=300 mg
8. α-Methyldopa	Presinol	2x1/d	=500 mg

5) Kontrollparameter

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Medikation wurden jeweils 3 Tage vor Therapiebeginn, am 3. Tag, 7. Tag und 14. Tag unter der Therapie, sowie 1 Woche nach Absetzen der Therapie der Blutdruck gemessen (Methode nach Riva-Rocci-Korotkow).
An den gleichen Tagen wurden nach Routine-Labor Methoden jeweils nüchtern der Hämatokrit, die Serumelektrolyte Kalium, Natrium, Chlorid und Calcium; die Harnsäure, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase sowie das Serumcholesterin und die Serumtriglyceride bestimmt.
Ein oraler Glukosetoleranztest mit 100 g Glukose über 120 Minuten wurde jeweils vor, am Ende und 1 Woche nach der

Therapie durchgeführt. Bei den 30-minütlich entnommenen Proben wurden jeweils Blutzucker, Seruminsulinspiegel und das HDL-Cholesterin nach Methoden wie beschrieben (Berchtold et al. 1981) bestimmt.

ERGEBNISSE

Die statistische Sicherung der Meßergebnisse unter bzw nach der Therapie im Vergleich mit den Ausgangswerten erfolgte mit dem gepaarten T - Test nach Student.

1) Blutdruck

Eine Übersicht über die blutdrucksenkende Wirkung der verwendeten Antihypertensiva findet sich in den Abbildungen 1 bis 3.

Der Blutdruck aller Patienten konnte unter der Therapie signifikant von im Mittel 170,8/104,7 mm Hg um 15,1 % bzw 11,6 % auf 145,0/ 92,5 mm Hg gesenkt werden.

Im einzelnen zeigte sich bei allen Medikamenten bereits nach 14-tägiger Behandlung eine z.T. signifikante Senkung der erhöhten Ausgangswerte um im Mittel 13,5 %. Dabei wurde deutlich, daß in den meisten Fällen die Senkung bereits nach 3 Tagen eingetreten war und sich unter zweiwöchiger Therapie stabilisierte oder verbesserte.

2) Hämatokrit, Leberwerte, Serumelektrolyte, Harnsäure

Unter der Therapie wurde bei keinem Patienten eine relevante Veränderung des Hämatokrits nachgewiesen; die Transaminasen SGOT und SGPT sowie die Alkalische Phosphatase blieben mit geringfügigen Schwankungen im mittleren Normbereich.

Die Abbildungen 4 bis 6 zeigen das Verhalten der Serumelektrolyte während des Behandlungsverlaufes.

Bereits in der Frühphase der Behandlung zeigte sich eine Tendenz zum Absinken des Serumkaliumspiegels: so war nach 14-tägiger Behandlung mit Hydrochlorothiazid ein signifikanter Abfall von 4,27 auf 3,87 mmol/l, beim Chlortalidon zum gleichen Zeitpunkt von 4,55 auf 3,98 mmol/l zu beob-

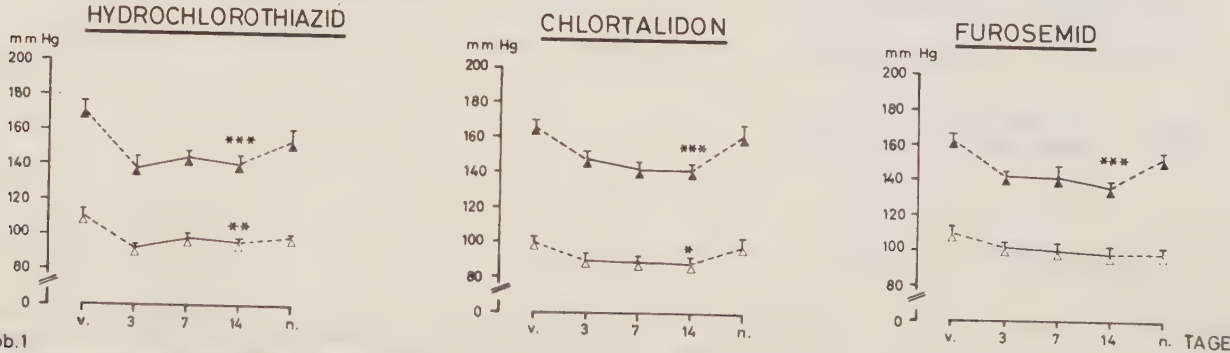


Abb.1

Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck 3 Tage vor, unter 14 - tägiger und 1 Woche nach Therapie mit Saluretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

▲ systolischer Blutdruck
△ diastolischer Blutdruck

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$

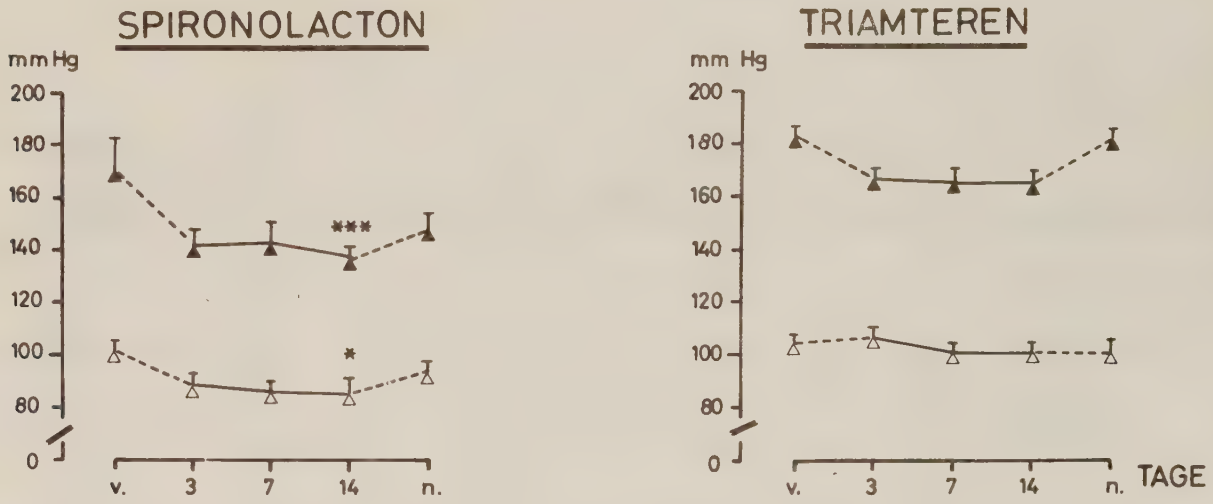


Abb.2 Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck 3 Tage vor, unter 14-tägiger und 1 Woche nach Therapie mit kalium-sparenden Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

* $p < 0.05$

*** $p < 0.001$

▲ systolischer Blutdruck

△ diastolischer Blutdruck

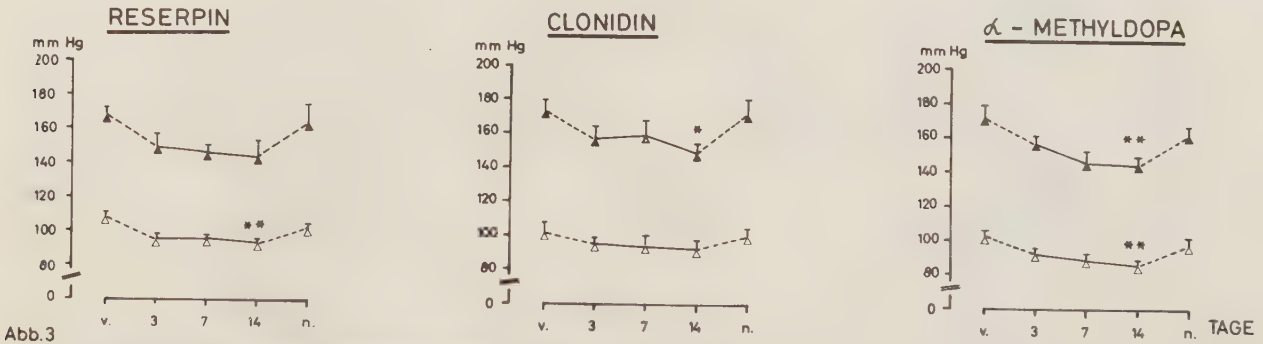


Abb.3 Verhalten von systolischem und diastolischem Blutdruck 3 Tage vor, unter 14-tägiger und 1 Woche nach Therapie mit zentral wirkenden Antihypertensiva bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

▲ systolischer Blutdruck
△ diastolischer Blutdruck

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

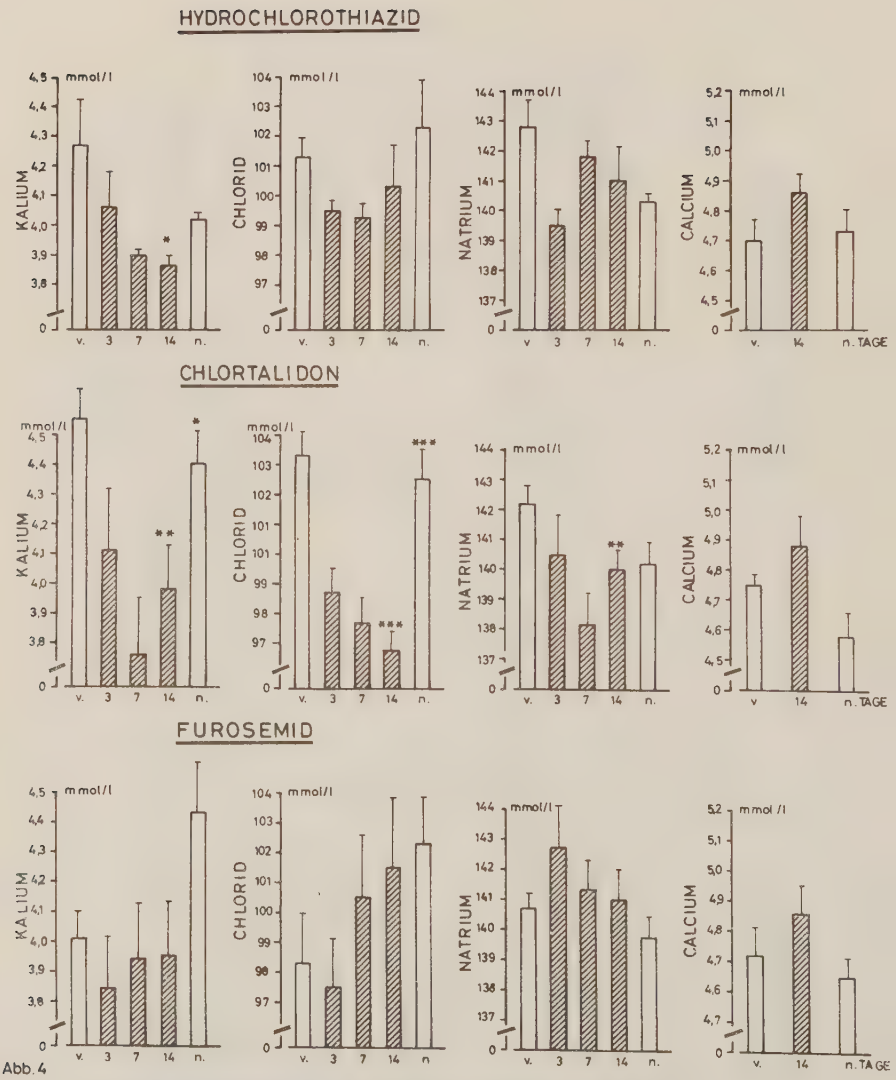


Abb. 4

Verhalten der Serumelektrolyte unter 14-tägiger Behandlung mit Saluretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$
*** $p < 0.001$

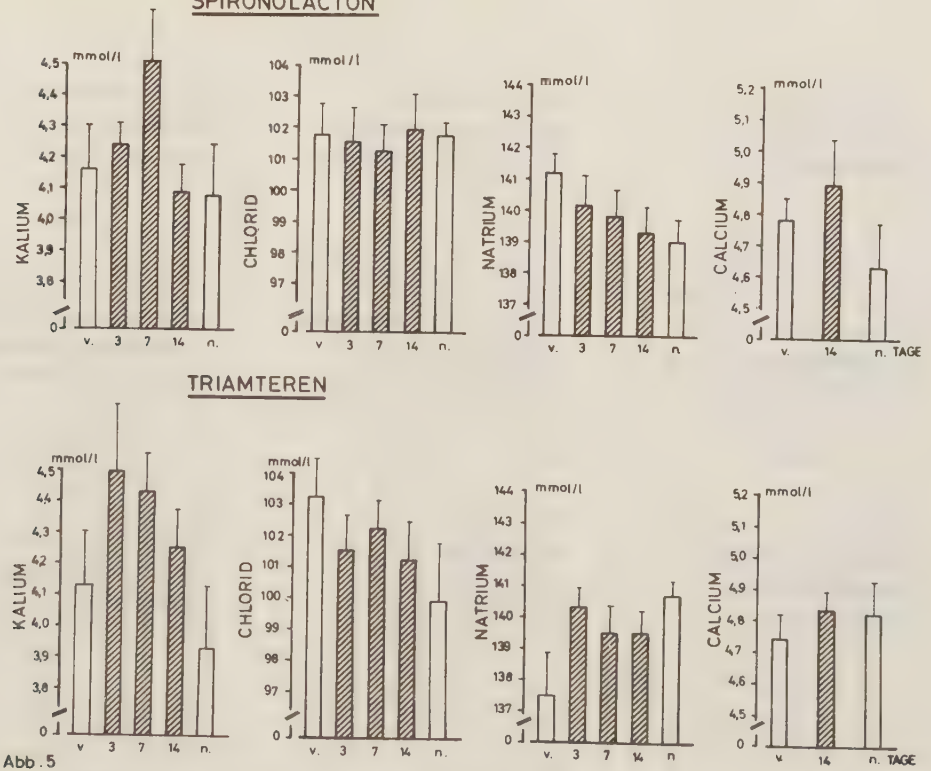


Abb. 5

Verhalten der Serumelektrolyte unter 14-tägiger Behandlung mit kalium-sparenden Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

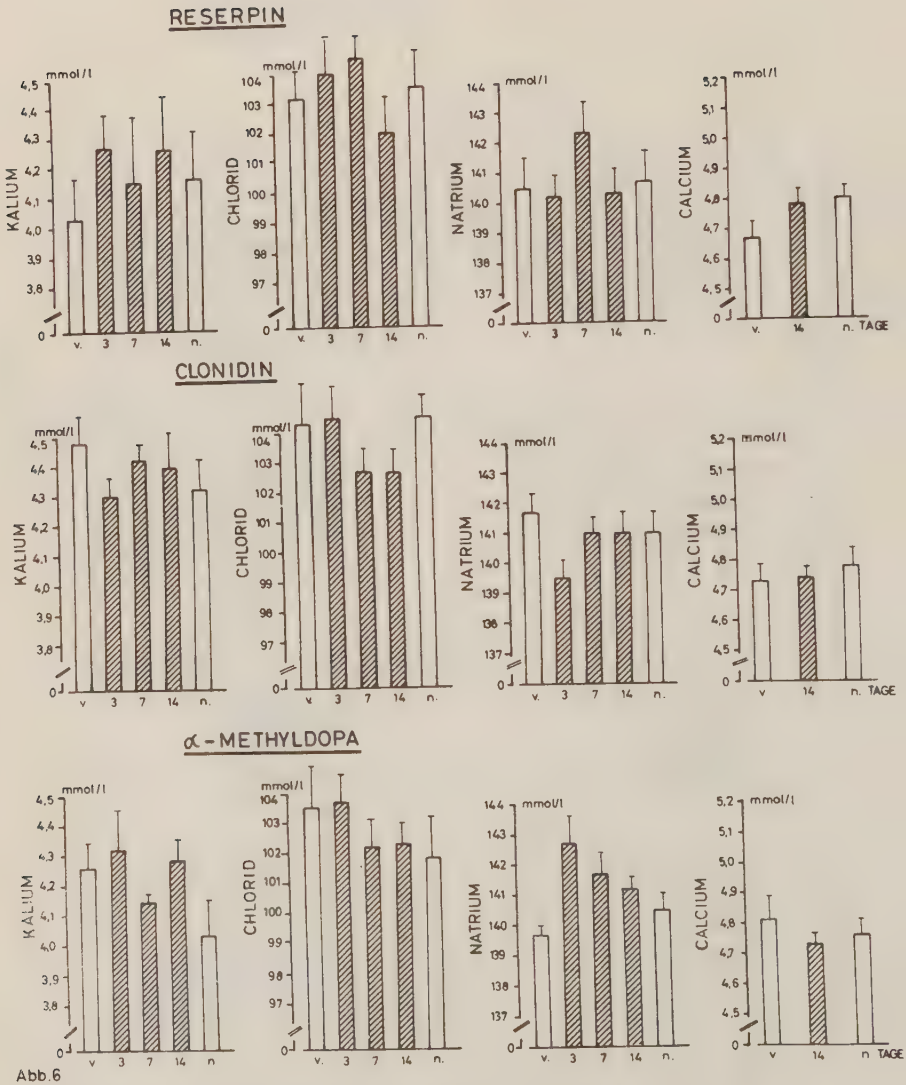


Abb.6

Verhalten der Serumelektrolyte unter 14-tägiger Behandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

achten. Unter Furosemid-, Spironolacton- und Clonidintherapie kam es zu einem nicht signifikanten Abfall des Serumkaliums, während unter Therapie mit Triamteren, Reserpin und α-Methyldopa das Serumkalium eine geringe Tendenz zur Erhöhung zeigte.

Die Serumelektrolyte Natrium, Chlorid und Calcium zeigten unter der Therapie unauffällige Schwankungen im Normbereich; lediglich unter Chlortalidon ging das Chlorid signifikant unter den Normwert von 103,3 auf 96,8 mmol/l.

Die Harnsäurewerte bewegten sich ausschließlich im Normbereich.

3) Serumlipide

Eine Übersicht über die nach zweiwöchiger antihypertensiver Behandlung ermittelten Ergebnisse der Serumlipide und Lipoproteinfraktionen findet sich in Tabelle 2.

Die Cholesterin- und Triglyceridwerte im Vollserum stiegen unter der Therapie der verordneten Antihypertensiva unterschiedlich stark an. Dieser Anstieg war nicht signifikant.

Bei den Saluretika Hydrochlorothiazid, Chlortalidon und Furosemid (Abbildung 7) lagen die Werte für das Serumcholesterin vor der Therapie zwischen 218 und 228 mg/dl. Bei den Kontrollen unter der Therapie entwickelte sich eine stete Steigerung bis zu Werten zwischen 240 und 250 mg/dl nach 14 Tagen. Die annähernd gleichen Ausgangswerte bei den Serumtriglyceriden für Chlortalidon und Furosemid von 153 und 162 mg/dl stiegen auf 181 bzw 194 mg/dl. Beim Hydrochlorothiazid erhöhte sich der Wert in 14 Tagen von 77 auf 114 mg/dl.

Chlortalidon- und Furosemidbehandlung senkten das HDL-Cholesterin von 62,0 auf 56,4 mg/dl bzw von 52,1 auf 41,3 mg/dl; Hydrochlorothiazid führt zu seinem Anstieg von

Tabelle 2

Veränderungen bei Serumcholesterin, Serumtriglyceriden, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin unter 14-tägiger antihypertensier Therapie mit:

1. Saluretika
2. Kalium-sparenden Diuretika
3. zentral wirkenden Antihypertensiva

Kontrolle jeweils vor und 7 Tage nach Therapie.

	CHOLESTERIN			TRIGLYCERIDE		
Medikament	vor Th.	14T unter	7T nach	vor Th.	14T unter	7T nach
Hydrochlorothiazid	228	250	242	77	114	100
Chlortalidon	218	250	220	153	181	167
Furosemid	223	240	240	162	194	168
Spironolacton	180	225	225	85	119	102
Triamteren	213	258	250	131	191	177
Reserpin	220	228	225	110	134	141
Clonidin	215	235	230	120	154	122
α-Methyldopa	221	257	235	76	110	90

	HDL-CHOLESTERIN			LDL-CHOLESTERIN		
Medikament	vor Th.	14T unter	7T nach	vor Th.	14T unter	7T nach
Hydrochlorothiazid	54	67	42	148	124	161
Chlortalidon	62	56	44	148	144	143
Furosemid	52	42	40	160	165	162
Spironolacton	36	50	48	146	144	109
Triamteren	65	62	68	114	154	148
Reserpin	52	48	50	152	151	167
Clonidin	48	42	45	165	157	153
α-Methyldopa	56	45	36	154	131	143

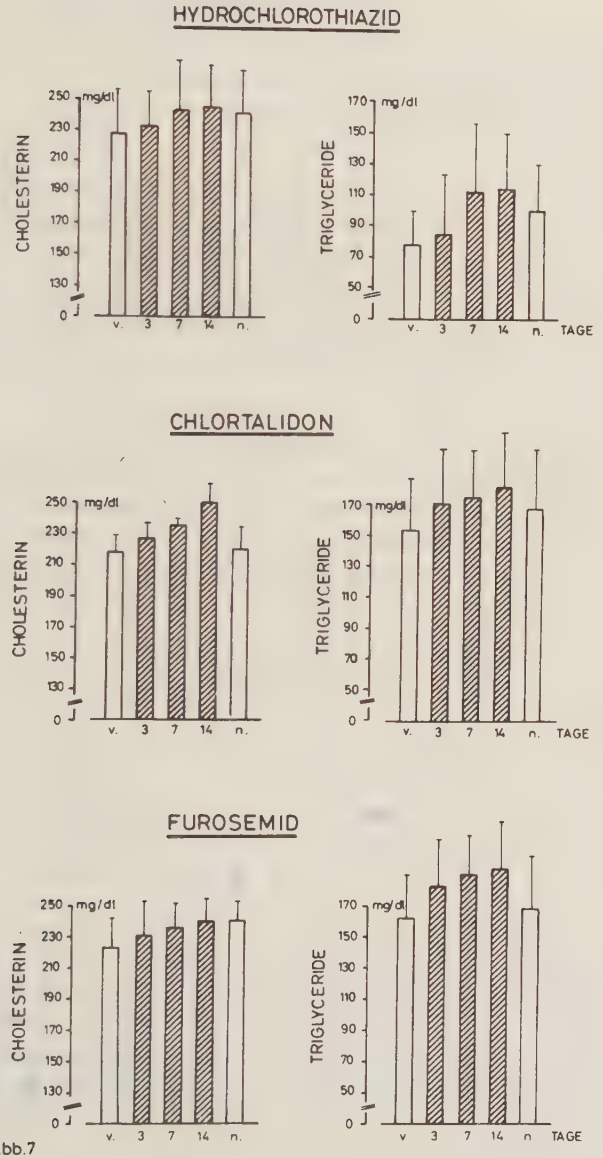


Abb.7

Verhalten der Serumlipide unter 14-tägiger Behandlung mit Saluretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

54,0 auf 67,3 mg/dl. Das LDL-Cholesterin stieg unter Furosemid (160,3 auf 165,7 mg/dl) an, es fiel beim Chlortalidon und beim Hydrochlorothiazid unterschiedlich stark ab: 148,2 auf 143,9 mg/dl bzw 148,2 auf 124,7 mg/dl (siehe Abbildung 8).

Serumcholesterin und Serumtriglyceride zeigten bei den Kalium-sparenden Diuretika gleiche Tendenz: kontinuierlicher Anstieg unter der Therapie (Abbildung 9).

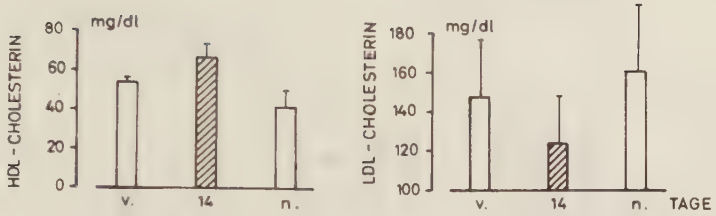
Spironolacton erhöht das Serumcholesterin von 180 auf 225 mg/dl, die Serumtriglyceride von 85 auf 119 mg/dl und das Triamteren sie von 213 auf 258 mg/dl bzw von 131 auf 191 mg/dl.

Nach Abbildung 10 führt Spironolacton zu einem Anstieg des HDL-Cholesterin (36,0 auf 50,0 mg/dl)bei gleichzeitigem Rückgang des LDL-Cholesterins (146,0 auf 144,0 mg/dl). Triamteren senkte das HDL-Cholesterin (65,0 auf 62,0 mg/dl) bei gleichzeitigem Anstieg des LDL-Cholesterins (114,0 auf 154,0 mg/dl).

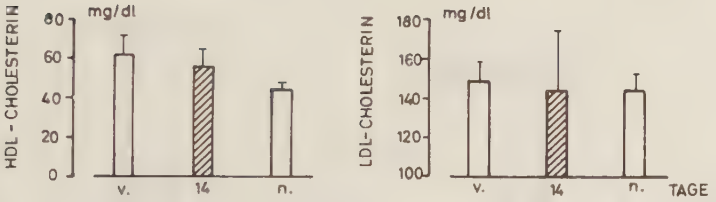
Bei der Therapiegruppe mit den zentral wirkenden Antihypertensiva ergaben sich folgende Veränderungen (siehe Abbildungen 11 + 12): unter der Behandlung zeigte sich bei allen ein kontinuierlicher Anstieg der Serumtriglyceride; Reserpin von 110 auf 134 mg/dl, Clonidin von 120 auf 154 mg/dl und α-Methyldopa von 76 auf 110 mg/dl. Das Serumcholesterin wurde auch erhöht; Reserpin von 220 auf 228 mg/dl, Clonidin und α-Methyldopa von 215 auf 235 mg/dl bzw von 221 auf 257 mg/dl.

Die Therapie mit diesen Antihypertensiva führte zu einem Absinken des HDL-Cholesterins: Reserpin von 51,8 auf 48,0 mg/dl, Clonidin von 46,4 auf 43,o mg/dl und α-Methyldopa von 56,5 auf 44,5 mg/dl. Das LDL-Cholesterin sank unter Clonidin (164,9 auf 156,9 mg/dl) und α-Methyldopa (153,8 auf 131,5 mg/dl); unter Reserpin wurde es nicht verändert.

HYDROCHLOROTHIAZID



CHLORTALIDON



FUROSEMID

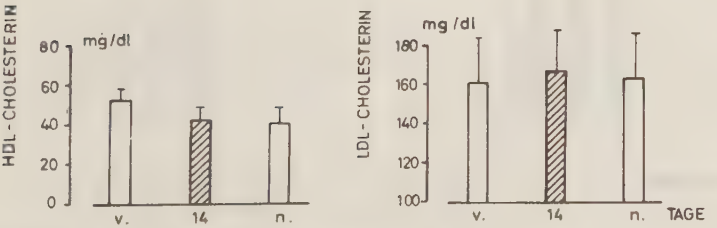


Abb. 8

Verhalten der Serumlipoproteine unter 14-tägiger Behandlung mit Saluretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie
▨ 14 Tage unter Therapie

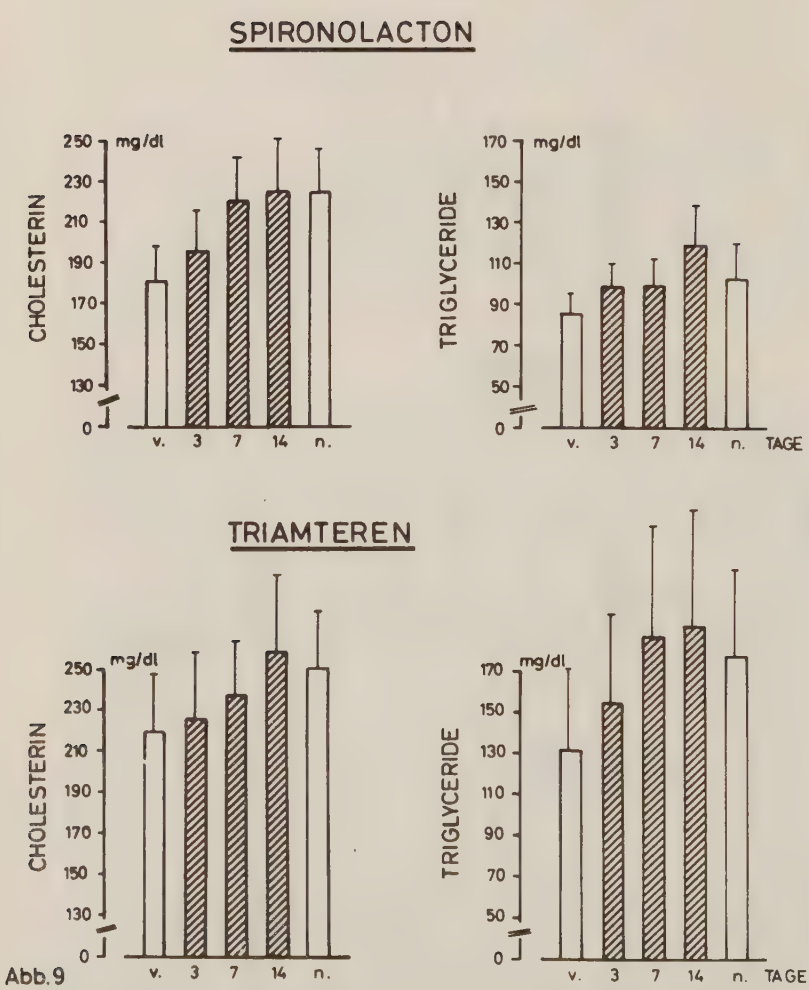


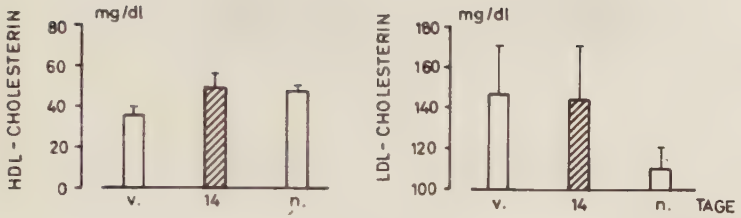
Abb. 9

Verhalten der Serumlipide unter 14-tägiger Behandlung mit kalium-sparenden Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

SPIRONOLACTON



TRIAMTEREN

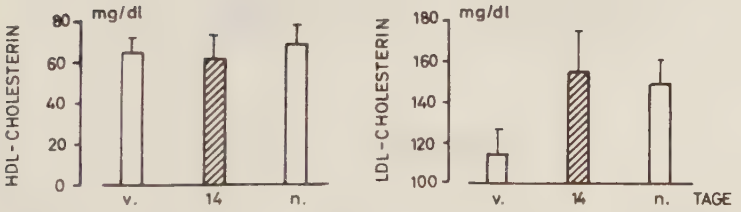


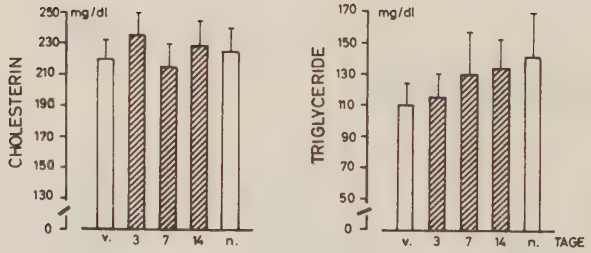
Abb. 10

Verhalten der Serumlipoproteine unter 14 - tägiger Behandlung mit kalium - sparenden Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

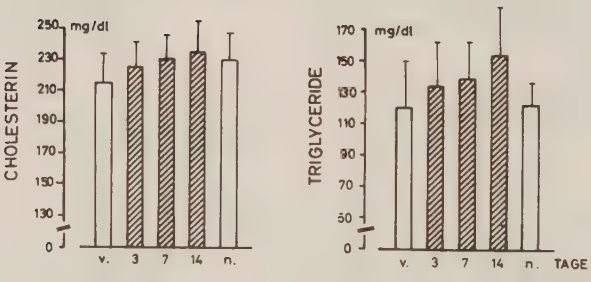
□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 14 Tage unter Therapie

RESERPIN



CLONIDIN



α - METHYLDOPA

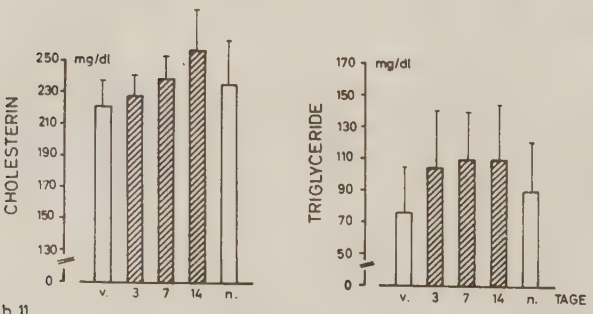
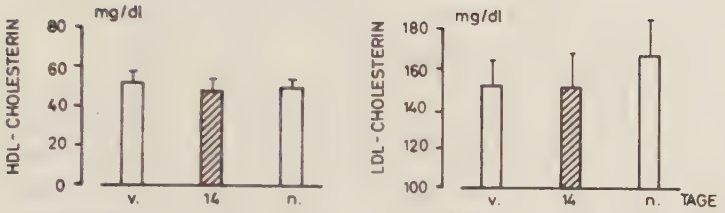


Abb.11 Verhalten der Serumlipide unter 14-tägiger Behandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

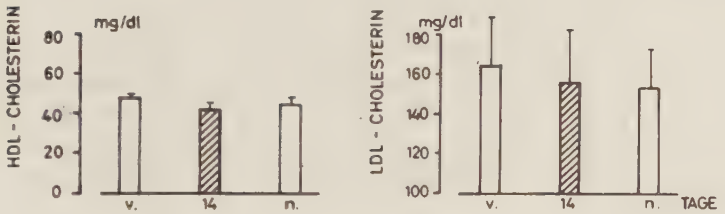
□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 3., 7., 14. Tag unter Therapie

RESERPIN



CLONIDIN



α - METHYLDOPA

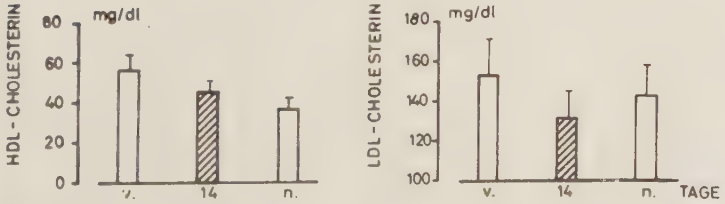


Abb.12

Verhalten der Serumlipoproteine unter 14-tägiger Behandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

□ 3 Tage vor bzw. 1 Woche nach Therapie

▨ 14 Tage unter Therapie

4) Blutglukose und Insulinsekretion

Eine Übersicht über die Auswirkungen der Antihypertensiva nach 14-tägiger Medikation auf Glukosetoleranz und Insulinsekretion geben die Abbildungen 13 bis 15.

Unter Gabe der Saluretika Hydrochlorothiazid und Chlortalidon sowie der Kalium-sparenden Diuretika kommt es nach oraler Glukosebelastung mit 100 g über 2 Stunden zu einer Erhöhung der Blutzuckerwerte bei annähernd parallelem Kurvenverlauf. Unter Furosemid verschiebt sich die Belastungskurve unter der Therapie nur minimal.

Beim Hydrochlorothiazid und Chlortalidon steigt der Insulinspiegel unter der Therapie nach oraler Glukosebelastung leicht an; Furosemid und Triamteren bewirken sein Absinken während bei Spironolacton konstante Werte gehalten werden.

Unter den zentral wirkenden Antihypertensiva Reserpin und Clonidin war eine diskrete Verbesserung der Glukosetoleranz mit leichter Senkung der Insulinwerte zu sehen. Bei α-Methyldopa fanden sich nur unbedeutende Veränderungen: Eine diskrete Erhöhung des Insulinspiegels 2 Stunden nach oraler Glukose.

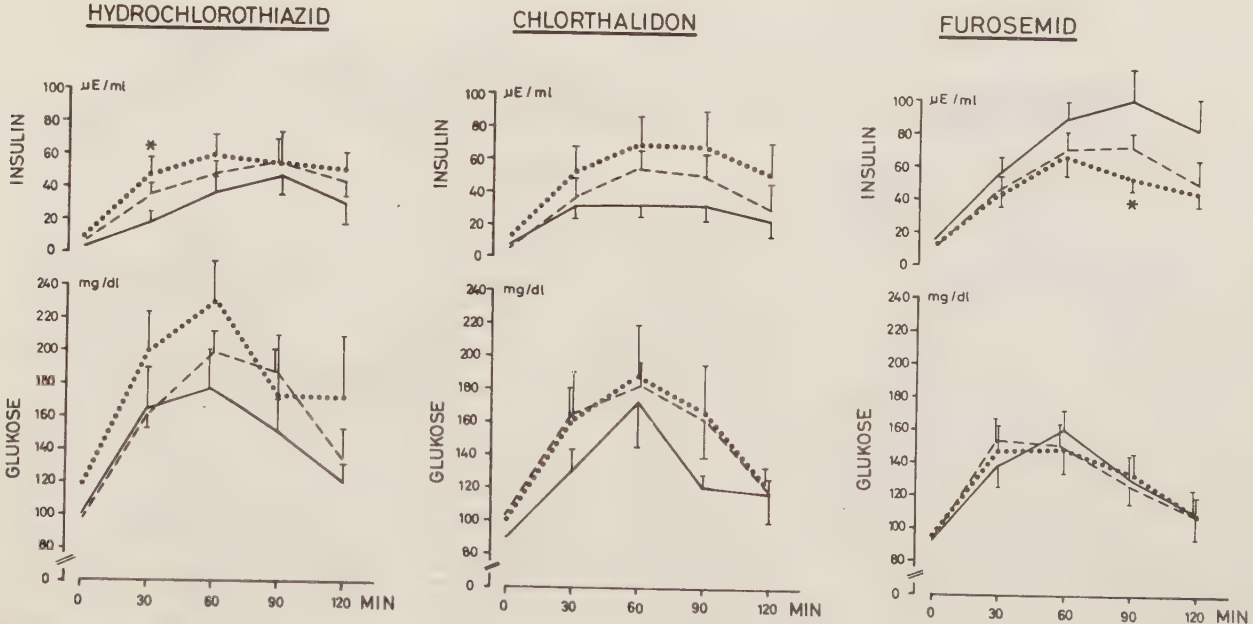


Abb.13

Verhalten von Glukosetoleranz und Insulinsekretion nach OGTT über 120 Minuten unter 14-tägiger Behandlung mit Saluretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM) * $p < 0.05$

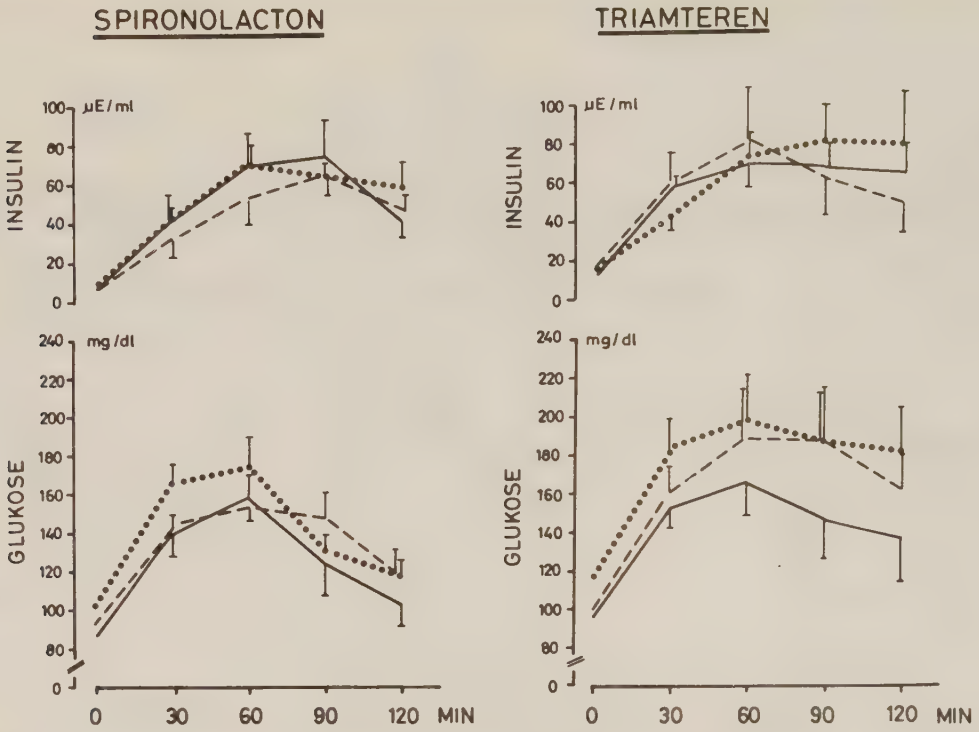


Abb. 14 Verhalten von Glukosetoleranz und Insulinsekretion nach OGTT über 120 Minuten unter 14-tägiger Behandlung mit kalium-sparenden Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM)

—— vor Therapie
•••• nach 14 Tagen Therapie
– – 1 Woche nach Therapie

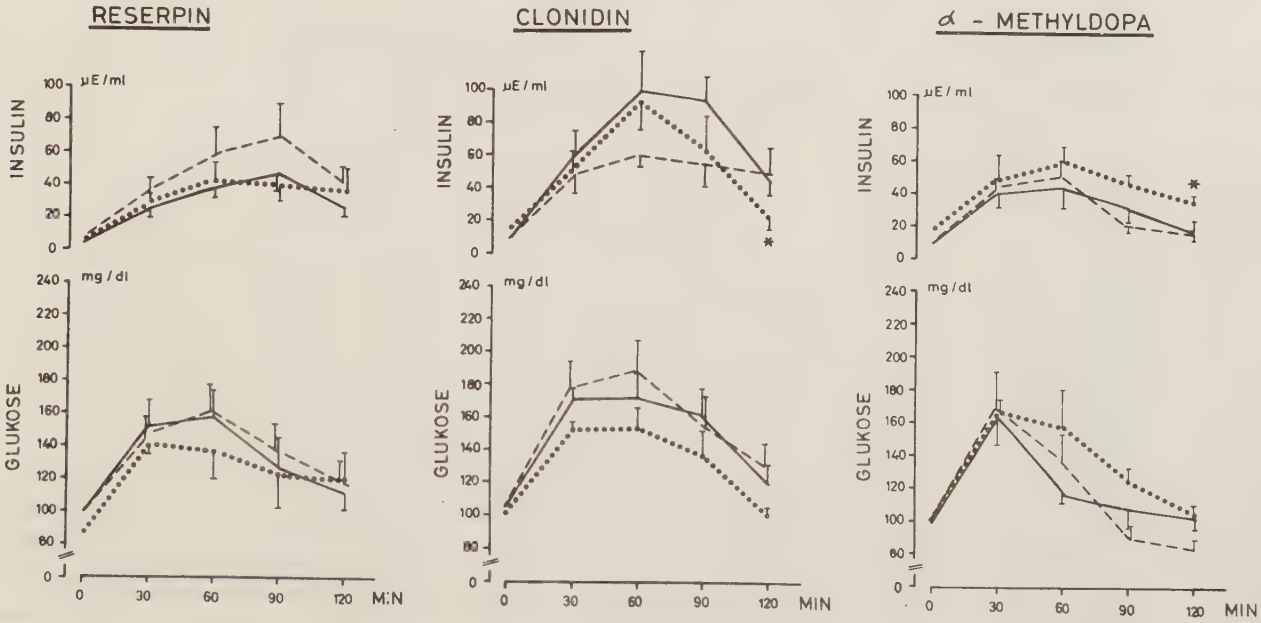


Abb.15

Verhalten von Glukosetoleranz und Insulinsekretion nach OGTT über 120 Minuten unter 14-tägiger Behandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva bei Patienten mit essentieller Hypertonie (MITTEL ± SEM) * $p < 0.05$

—— vor Therapie
•••• nach 14 Tagen Therapie
– – 1 Woche nach Therapie

DISKUSSION

Das Fehlen einer deutlichen Abnahme der Myokardinfarktrate bei Patienten mit arterieller Hypertonie unter antihypertensiver Behandlung (Hodge et al.1967) ließ verschiedene Autoren nach einer negativen Beeinflussung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren durch diese Therapie suchen. Dabei wurden vor allem Veränderungen der Blutfette festgestellt. Sowohl eine Zunahme der Serumtriglyceride als auch des Serumcholesterins wurde unter Therapie mit verschiedenen Diuretika beobachtet (Ames und Hill 1975, Schnaper et al. 1977). Diese Hinweise wurden in der hier vorgelegten Studie überprüft und zusätzlich als Kontrolle zentral wirkende Antihypertensiva untersucht.

Die blutdrucksenkende Wirkung der acht verordneten Antihypertensiva wird bei den 48 Patienten mit essentieller Hypertonie deutlich sichtbar; zusätzlich untersuchte Auswirkungen auf Hämatokrit, Harnsäure, SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase sowie die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid zeigen bereits bekannte (Wilkinson 1975) oder kaum auffällige Veränderungen: das Serumkalium reagiert unter Gabe von Hydrochlorothiazid und Chlortalidon mit signifikantem Abfall unter die untere Normgrenze.

Die Serumlipide waren bereits nach 14-tägiger Behandlung mit Saluretika und Kalium-sparenden Diuretika unterschiedlich stark, jedoch nicht signifikant angestiegen. Dabei zeigten die Serumtriglyceride eine prozentual deutlichere Anstiegstendenz.

Ähnliche Ergebnisse wurden bereits 1964 von Schoenfeld und Goldberger und 1976 (Chrysant et al.) nach neunmonatiger Saluretikatherapie veröffentlicht. Ames und Hill 1976 sowie Schnaper et al. 1977 fanden dann bei größeren

Patientenkollektiven und längerer Behandlungsdauer (z.T. bis über ein Jahr) mit Chlortalidon und Hydrochlorothiazid erstmals eine statistisch signifikante Zunahme von Serumcholesterin und Serumtriglyceriden. Dagegen blieben in einer randomisierten, über 3 Jahre laufenden Studie von Helgeland et al. (1978) das Serumcholesterin unverändert bei einer nicht signifikanten Zunahme der Serumtriglyceride.

Die Serumlipoproteine verhalten sich in der diuretischen Therapiegruppe unterschiedlich. Hydrochlorothiazid und Spironolacton bewirken eine Erhöhung des HDL-Cholesterins bei reduziertem LDL-Cholesterinspiegel. Unter 14-tägiger Gabe von Chlortalidon, Furosemid und Triamteren kommt es zu einem recht deutlichen,wenn auch nicht signifikanten Anstieg des LDL-Cholesterins (bis zu 35 %) bei gleichbleibendem oder absinkendem HDL-Cholesterinspiegel (bis zu 20 %).Diese Ergebnisse stimmen in der Tendenz mit Arbeiten von Glück et al. 1979 wie auch Goldman et al. 1980 überein, die nach sechswöchiger Behandlung mit Chlortalidon signifikant erhöhte LDL-Cholesterin- und signifikant erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel fanden.

Die weiteren Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß eine blutdrucksenkende Therapie mit zentral wirkenden Antihypertensiva ebenfalls zu deutlichen, jedoch wiederum nicht signifikanten Veränderungen bei den Serumlipiden führt: Reserpin, Clonidin und α-Methyldopa bewirken einen Anstieg beim Serumcholesterin (bis zu 16 %) und bei den Serumtriglyceriden (bis zu 44,4 %). Helgeland et al. berichteten 1978 in der Oslo-Studie von einem Anstieg der Serumtriglyceride nach einer Kombinationstherapie mit Hydrochlorothiazid und α-Methyldopa; ein Vergleichskollektiv nur mit Hydrochlorothiazid behandelt, zeigte konstante Serumtriglyceride.
Bei den zentral wirkenden Antihypertensiva erhöhten sich unter der Therapie sowohl das HDL-Cholesterin (bis zu 21%)

und auch das LDL-Cholesterin (bis zu 14,5 %).

Epidemiologische Studien beschreiben,daß erhöhte Serumlipide ebenso wie die arterielle Hypertonie mit dem Risiko der koronaren Herzerkrankung vergesellschaftet sind (Kannel et al. 1971). Dabei dürfte nach jüngsten Befunden (Castelli et al. 1977, Miller und Miller 1975) das kardiovaskuläre Risiko besonders von erniedrigten Spiegeln von Lipoproteinen mit hoher Dichte (HDL) ausgehen; zwischen HDL-Cholesterin und koronarer Herzkrankheit besteht eine inverse, zwischen LDL-Cholesterin und koronarer Herzkrankheit eine positive Beziehung (Berchtold und Berger 1978).

Der Mechanismus nach dem antihypertensive Medikamente die Serumlipide erhöhen ist unklar. Es gibt keinen Hinweis auf einen direkten Einfluß des Blutdrucks auf den Lipidstoffwechsel, der die Wirkung der Medikamente erklären könnte. Senft et al. (1966) glauben auf Grund ihrer Untersuchungen, daß Diuretika, besonders Thiazide, durch Hemmung der 3',5'-AMP-Phosphodiesterase das cyclische 3',5'-Adenosinmonophosphat erhöhen, welches die Lipolyse im Fettgewebe stimuliert. Auf diese Art würden freie Fettsäuren ins Plasma übergehen, die für eine Synthese von VLDL in der Leber zur Verfügung stünden. Diese Hypothese (Joos et al. 1980) wird gestützt durch den Anstieg der Palmitin- und Ölsäure im Plasma, der während der Behandlung von gesunden Probanden mit Saluretika gemessen worden ist. Möglicherweise wird die Erhöhung auch bewirkt durch Veränderungen der Aktivität der Lipoproteinlipase oder durch direkte Stimulation der Triglyceridsynthese in der Leber (Joos et al. 1980).

Von Bedeutung dürfte vor allem der bei einigen Medikamenten auftretende erhöhte Spiegel des LDL-Cholesterins bei gleichbleibenden oder erniedrigten Konzentrationen des protektiven HDL-Cholesterins sein. Die Ursachen des Anstiegs des atherogenen LDL-Cholesterins sind nicht bekannt

(Mordasini et al. 1980). Die LDL entstehen zum großen Teil als Stoffwechselprodukte des VLDL-Katabolismus, der im Plasma unter dem Einfluß der lipolytischen Enzyme innerhalb weniger Stunden abläuft. Die dabei resultierenden LDL stellen ein 'Schlackenprodukt' mit einer Verweildauer von meheren Tagen im Plasma dar. Mordasini et al. (1980) fanden in ihrer Untersuchung auch keinen Abfall der Aktivität der Lipoproteinlipase und der hepatischen Triglyceridlipase, die die Schlüsselenzyme des Katabolismus triglyceridreicher Lipoproteine sind. So entfällt nach ihrer Meinung einer der häufigsten Mechanismen der Entstehung sekundärer Hyperlipoproteinämien.

Die Aufgabe der antihypertensiven Therapie ist die Reduzierung eines Risikofaktors für die koronare Herzkrankheit. Aus den vorliegenden Ergebnissen wird ersichtlich, daß Antihypertensiva durch ihren ansteigenden Einfluß auf den Lipidstoffwechsel diesem Ziel entgegenarbeiten oder sogar die Patienten mit einem anderen, zusätzlichen Risikofaktor belasten können.

Kohlenhydratstoffwechselstörungen durch Saluretika bei Nichtdiabetikern wurden umfangreich beschrieben (Reuter und Labhart 1961). Als erster berichtete Wilkins 1959 in den USA in einer Übersichtsarbeit über neue Medikamente bei der Hochdrucktherapie von 2 Patienten, bei denen es während der Behandlung mit Hydrochlorothiazid zu einer eindeutigen Verschlechterung der Glukosetoleranz kam, die sich nach Absetzen der Therapie wieder beheben ließ. In weiteren Veröffentlichungen ging es um die Frage, ob diese Toleranzverschlechterung beim Kohlenhydratstoffwechsel gesunden Patienten induzierbar sei (Wolff 1963) oder ob prädisponierende Faktoren - diabetische Familienanamnese - vorhanden sein müssen (Shapiro et al. 1961).

In der vorliegenden Arbeit bewirkte eine 14-tägige diuretische Therapie bereits eine deutliche, statistisch aber nicht signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz

bei gleichbleibenden oder nur leicht ansteigenden Seruminsulinspiegeln. Lediglich unter Furosemid blieben die Seruminsulinwerte unter der Belastung konstant. Eine Hemmung der Phosphodiesterase könnte eine erhöhte Glykogenolyse und Hypoglykämie zur Folge haben (Senft et al. 1966). Auch eine Hemmung glykolytischer Enzyme (Klahr et al. 1971) wurde beschrieben. Die endogene Insulinsekretion wird nach Untersuchungen von Weinges (1968) durch Gaben von Saluretika, auch über längere Zeit, nicht beeinflußt. Die gelegentlich unter Saluretika-Behandlung erhöhten Plasma-Insulinwerte werden nach seiner Meinung durch den Anstieg der Glukosekonzentration im Blut als Folge einer verstärkten Glykogenolyse und vermehrten Neubildung von Glukose in der Leber sowie der Hemmung des zellulären Glukosetransportes in den peripheren Geweben hervorgerufen. Die eine Woche nach der Therapie gefundenen Werte mit wieder rückläufiger Tendenz bestätigen Veröffentlichungen von Königstein(1966), der zwischen einem kurzfristigen unspezifischen Einfluß der Diurese auf die Glukosetoleranz und einer sogenannten "diabetogenen" Wirkung differenziert, die langfristig nachzuweisen wäre. Nach Heimsoth (1968) besteht heute kein Zweifel, daß Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes wie auch Kohlenhydratstoffwechselgesunde in ihrem Zuckerstoffwechsel durch Diuretika gestört werden können. Bei Gesunden verläuft die Kohlenhydratstoffwechselstörung meist klinisch symptomlos; die Auslösung eines manifesten Diabetes ist selten.

Durch die Hypertoniebehandlung mit zentral wirkenden Antihypertensiva kam es nach oraler Glukosebelastung zu niedrigeren Blutzuckerwerten und somit zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz. Es finden sich auch keine Hinweise auf Beeinträchtigungen des Kohlenhydratstoffwechsels.

Als therapeutische Konsequenz ist wohl nur bei der diu-

retischen Behandlung auf eventuelle Hinweise einer diabetischen Familienanamnese zu achten. In der Whitehall-Studie (Fuller et al. 1980) wurde eine gestörte Glukosetoleranz als signifikanter unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit identifiziert. Somit besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Diabetogenität der Diuretika vom Thiazidtyp das spätere Risiko für eine koronare Herzkrankheit erhöht oder daß das durch die Hypertonibehandlung verminderte Risiko teilweise wieder aufgehoben wird.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt einer 14-tägigen Behandlung mit 8 antihypertensiven Medikamenten unterschiedlichen Wirkungsprinzips auf die Serumlipide wurde bei 48 Patienten mit essentieller Hypertonie studiert.

Alle Antihypertensiva führten zu einer deutlichen und befriedigenden Blutdrucksenkung.

Bei allen Medikamenten stiegen Serumcholesterin und Serumtriglyceride ohne statistische Signifikanz unterschiedlich stark an und zeigten nach Absetzen der Therapie wieder rückläufige Tendenz. Ebenfalls nicht signifikant veränderten sich die Lipoproteine; auffällig hier der Anstieg des atherogenen LDL-Cholesterins bei Rückgang des protektiven HDL-Cholesterins unter Furosemid und Triamteren.

Diuretische Therapie führte nach oraler Glukosebelastung zu einer Verschlechterung, zentral wirkende Antihypertensiva zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung sollte bei der antihypertensiven Therapie bedacht werden, daß die Verwendung der unterschiedlichen Medikamente zwar einen Risikofaktor wirksam reduziert, mit erhöhten Serumlipiden aber ein anderer geschaffen werden kann.

SCHRIFTTUM

Ames, R.P., Hill, P., Elevation of serum lipids induced by diuretic drugs in hypertension J. Clin. Pharmacol. 15: 552, (1975)

Ames, R.,P., Hill, P., Elevation of serum lipids levels during diuretic therapy of hypertension. Ann. J. Med. 61: 748-757, (1976)

Berchtold, P., Berger, M., HDL-Cholesterin, ein Schutzfaktor gegen die koronare Herzkrankheit. Dtsch. med. Wschr. 103: 1537-1540 (1978)

Berchtold, P., Berger, M., Jörgens, V., Daweke, C., Chantelau, E., Gries, F.A., Zimmermann, H., Cardiovascular risk factors and HDL-Cholesterol levels in obesity. Int. J. Obesity 5: 1-10, (1981)

Carlson, L. A., Böttiger, L.E., Ishaemic heart disease in relation to fasting values of plasma triglycerides and cholesterol. Lancet 1972/I, 865-868

Castelli, W.P., Doyle, I.T., Gordon, T., Hames, C.G., Hjortland, M.C., Hulley, S.B., Kagan, H., Zuckel, W.J., HDL-Colesterol and other lipids in coronary heart disease. Circulation 55: 767-772, (1977)

Chrysant, S.G., Neller, G.K., Dillard, B., Fröhlich, E.,
Effects of diuretics and lipid metabolism in patients with essential hypertension.
Angiology 27: 707-710, (1976)

Dustan, H.R., Tarazi, R.C., Bravo, E.L.,
Diuretic and diet treatment of hypertension.
Arch. Intern. Med. 133: 1007-1013, (1974)

Fuller, J.H., Shipley, M.J., Rose, G., Jarrett, R.J., Keen, H.,
Coronary heart disease and impaired glucose tolerance.
Lancet 1980/I, 1373

Glück, Z., Weidmann, P., Mordasini, R., Peheim, E., Bachmann, C., Keusch, G., Riesen, W.,
Einfluß einer Diuretikatherapie auf die Serumlipoproteine: ein unerwünschter Effekt?
Schweiz. med. Wschr. 109: 104-108 (1979)

Glück, Z., Weidmann, P., Mordasini, R., Bachmann, C., Riesen, W., Peheim, E., Keusch, G., Meier, A.,
Increased serum low-density-lipoprotein cholesterol in men treated short-term with the diuretic chlortalidone.
Metabolism 29: 240-245, (1980)

Goldman, A., Steele, B., Schnaper, H., Fitz, A., Fröhlich, D., Perry jr., M.,
Serum lipoprotein levels during chlortalidone therapy.
JAMA 244: 1691-1695, (1980)

Heimsoth, V., Klinik der Kohlenhydratstoffwechselstörung unter Saluretika-Therapie. Symposium Travemünde 1968, Klinische Pharmakologie der Diuretika: 168-180 Verlag Urban & Schwarzenberg

Helgeland, A., Hjermann, J., Holme, J., Leren, P., Serum triglycerides and serum uric acid in untreated and thiazid-treated patients with mild hypertension. The Oslo-Study. Amer. J. Med. 64: 34-38, (1978)

Hodge, J.V., Smirk, F.H., The effect of drug treatment of hypertension and the distribution of deaths from various causes. Am. Heart J. 73: (1967)

Johnson, B., Bye, C., Labrooy, J., Munrofaure, D., Slack, I., The relation of antihypertensive treatment to plasma lipids and other vascular risk factors in hypertensives. Clin. Sci. Med. 47: 9-10 P, (1974)

Joos, c., Kewitz, H., Reinhold-Kourniati, D., Effects of diuretic and plasma lipoproteins in healthy men. Eur. J. Clin. Pharmacol. 17: 251-257, (1980)

Kannel, W.B., Dawber, T.R., Kagan, A., Revotzkie, N., Stokes, J., Factors of risk in development of coronary heart disease. Six-year follow up experience. The Framingham Study. Ann. Intern. Med. 55: 33-50, (1961)

Kannel. W.B., Castelli, W.P., Gordon, T., Mcnamara, P.M.,
Serum cholesterol lipoproteins, and the risk of coronary heart disease.
The Framingham Study.
Ann. Intern. Med. 74: 1-19, (1971)

Klahr, S., Yates, J., Bourgoignie, J.,
Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide.
Amer. J. Physiol. 221: 1038, (1971)

Königstein, R.P.,
Die diabetogene Wirkung der Saluretika.
Vortrag anläßlich der 1. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Diabetes (Okt. 1965).
Diabetologia I: 251, (1966)

Miller, G.I., Miller, N.E.,
Plasma-high-density-lipoprotein concentration development of ishaemic heart disease.
Lancet 1975/I, 16

Mordasini, R., Glück, Z., Weidmann, P., Keusch, G., Meyer, A., Riesen, W.,
Zur Pathogenese der Diuretika-induzierten Hyperlipoproteinämie.
Klin. Wschr. 58: 359-363, (1980)

Reuter, F., Labhart, A.,
Saluretika und Glukosetoleranz.
Helv. med. Acta 28: 487-495, (1961)

Schoenfeld, M.R., Goldberger, E.,
Hypercholesterolemia induced by thiazides.
A pilot study.
Curr. Ther. Res. 6: 180-184, (1964)

Schnaper, H., Fitz, A., Fröhlich, E., Goldman, A., Perry jr., H.M., Steele, B.,
Chlortalidone and serum cholesterol. Lancet 1977/II, 295

Senft, G., Losert, W., Schulz, G., Sitt, R., Bartelsheimer, H.K.,
Ursachen der Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel unter Einfluß sulfonamierter Diuretika. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. exp. Pathol. 255: 369-382, (1966)

Shapiro, A.P., Benedek, T.G., Small, J.L.,
Effects of thiazides in carbohydrate metabolism in pateints with high hypertension. New Engl. J. Med. 265: 1028-1033, (1961)

Staub, H.,
Schweiz. med. Wschr. 92: 959, (1962)

Sturm jr., A.,
Arterielle Hochdruckerkrankungen. Darmstadt; Steinkopf Verlag (1970)

Weidmann, P., Fuss, O.,
Medikamentöse Hypertoniebehandlung 1977. Schweiz. Med. Wschr. 108: 1-18, (1978)

Weinges, K.F.,
Mögliche Auswirkungen einer Therapie mit Saluretika auf Glukosetoleranz und Plasmainsulin. Symposium Travemünde 1968, Klinische Pharmakologie der Diuretika: 160-167 Verlag Urban & Schwarzenberg

Werning, C., Siegenthaler, W., Richtlinien der antihypertensiven Therapie. Dtsch. med. Wschr. 95: 2086, (1970)

Werning, C., Hochdruck (Teil II) Therapie, Verlauf, Prognose. Medizin 1: 48, (1973)

Werning, C., Kurzes Lehrbuch der Hochdruckkrankheiten. Stuttgart: Enke-Verlag (1975)

Wilkins, R.W., New drugs for treatment of hypertension. Am. Intern. Med. 50: 1-10, (1959)

Wilkinson, P.R., Issler, H., Hesp, R., Raftery, E.B., Total body and serum potassium during prolonged thiazide therapy for essential hypertension. Lancet 1975/I, 759

Wolff, F.W., Parmley, W.W., White, K., Okun, R., Drug induced diabetes. Diabetogenic activity of long term administration of benzothiazines. J. Amer. Med. Ass. 185: 568-579, (1963)

RANDOMISIERUNGSLISTE

Patienten-Nr.	1	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	2	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	3	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	4	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	5	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	6	Behandlung	Presinol
Patienten-Nr.	7	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	8	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	9	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr.	10	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	11	Behandlung	Presinol
Patienten-Nr.	12	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr	13	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr.	14	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	15	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr.	16	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	17	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	18	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	19	Behandlung	Presinol
Patienten-Nr.	20	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	21	Behandlung	Presinol
Patienten-Nr.	22	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr.	23	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	24	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	25	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	26	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	27	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	28	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	29	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	30	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	31	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	32	Behandlung	Hygroton
Patienten-Nr.	33	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	34	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	35	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	36	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	37	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	38	Behandlung	Jatropur
Patienten-Nr.	39	Behandlung	Aldactone
Patienten-Nr.	40	Behandlung	Presinol
Patienten-Nr.	41	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	42	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	43	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	44	Behandlung	Catapresan
Patienten-Nr.	45	Behandlung	Serpasil
Patienten-Nr.	46	Behandlung	Lasix
Patienten-Nr.	47	Behandlung	Esidrix
Patienten-Nr.	48	Behandlung	Presinol

SCHLUSSWORT

Mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die beratende Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit gilt Herrn Prof. Dr. P. Berchtold.

Für die freundliche Unterstützung, die mir bei der Erstellung der Arbeit gewährt wurde, möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. H. Zimmermann, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik E der Universität Düsseldorf und Herrn Dr. H.J. Cüppers, sowie bei Frau Schütte, Frau Broermann, Frau Hansen und Frau Gösseringer bedanken.

LEBENSLAUF

Am 24. Juni 1950 bin ich als Sohn des Werkzeugdrehers Josef Minke und seiner Ehefrau Anna, geb. Roeger, in Mülheim an der Ruhr geboren worden.

Ostern 1956 wurde ich in die katholische Volksschule in Mülheim a.d. Ruhr Heimaterde eingeschult und wechselte Ostern 1961 auf das Staatliche Gymnasium in Mülheim a. d. Ruhr, wo ich am 19. Juni 1970 das Abitur bestand.

Von 1970 bis 1972 leistete ich einen 27-monatigen Wehrdienst ab.

Vom Sommersemester 1973 bis zum Sommersemester 1974 studierte ich an der Justus-Liebig-Universität in Gießen Ökotrophologie und legte im Frühjahr 1974 das Vordiplom, Teil I, ab. Zum Wintersemester 1974/75 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der Universität Düsseldorf. Nach bestandenem Vorphysikum 1975, Physikum 1976, beendete ich das Studium am 10. Mai 1979 mit dem Staatsexamen und erhielt am 2. Juli 1979 die zahnärztliche Approbation.

Seit dem 1. September 1979 bin ich als Wissenschaftlicher Angestellter an der Poliklinik und Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Düsseldorf in der Abteilung für zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie tätig.

Seit Anfang 1980 bin ich mit der Zahnärztin Dr. med. dent. Ulrike Minke, geb. Berner, verheiratet; im gleichen Jahr wurde unsere Tochter geboren.